

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**DIE POSTISCHÄMISCHE REGENERATION
DER JEJUNALSCHLEIMHAUT**

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin —

vorgelegt von

Volker Groben
aus Koblenz

Mainz
1981
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**DIE POSTISCHÄMISCHE REGENERATION
DER JEJUNALSCHLEIMHAUT**

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von

Volker Groben
aus Koblenz

Mainz
1981



Dekan:	Professor Dr. Bäblier
1. Gutachter:	Professor Dr. Wagner
2. Gutachter:	Professor Dr. Höhn
Tag der Promotion:	11. 11. 1981

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	<u>Eigene Untersuchungen</u>	2
2.1.	Tiermaterial	2
2.2.	Operative Methode	3
2.3.	Materialaufarbeitung	4
2.3.1.	Lichtmikroskopie	4
2.3.2.	Elektronenmikroskopie	4
3.	<u>Befunde</u>	6
3.1.	Morphologie der normalen Jejunalschleimhaut	6
3.2.1.	Lichtmikroskopie	6
3.2.2.	Elektronenmikroskopie	7
3.3.	Regeneration der Dünndarmschleimhaut	9
3.3.1.	Lichtmikroskopie	9
3.3.2.	Elektronenmikroskopie	12
4.	<u>Diskussion</u>	15
4.1.	Versuchsanordnung	15
4.2.	Mechanismen der postischämischen Regeneration der Dünndarmschleimhaut	16
4.2.1.	Morphologische Ergebnisse im Bereich der Kryptenepithelien	16
4.2.2.	Morphologische Ergebnisse im Bereich der Schleimhautoberfläche	17
5.	<u>Zusammenfassung</u>	21
6.	<u>Literatur</u>	23
7.	Anhang	27

Einleitung

Das unter dem Begriff "Mesenterialinfarkt" zusammengefaßte Krankheitsbild beinhaltet eine Zahl ätiologisch unterschiedlicher Durchblutungsstörungen des Darmes. In den betroffenen Darmsegmenten ist das Ausmaß der Schädigung vom Umfang der Durchblutungsstörung sowie von der Bildung eines arteriellen Kollateralkreislaufes abhängig. So reicht der Grad der Darmschädigung von der leichten Schleimhautläsion bis zur totalen Darmwandnekrose.

Als Ursache der Darmschädigung sind schon lange arterielle und venöse Gefäßverschlüsse bekannt. Jackson, (1963) berichtete über 62 % arterielle Gefäßverschlüsse, die in 42 % durch Embolien verursacht wurden. Während früher als Quelle der Embolie in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Endokarditis angesehen wurde, ist diese Ursache eines embolischen Mesenterialarterienverschlusses durch verstärkten Einsatz von Penicillinen in den Hintergrund getreten. Bei der venösen Thrombose (38 %) sind traumatische, infektiöse und phlebosklerotische Ursachen zu diskutieren. Allerdings kann es in solchen Fällen auch allein aufgrund eines deutlich gesteigerten Pfortaderhochdruckes in Zusammenhang mit einer Phlebosklerose zu einer hämorrhagischen Darminfarzierung kommen.

In jüngerer Zeit wird wiederholt auf eine ischämische Darmschädigung auf dem Boden einer "non-occlusiven" Ischämie hingewiesen (Kleckner, et al, 1952, Wilson und Qualheim 1954). Nach Renton, (1972) liegt diese Perfusionsischämie bei einer Häufigkeit von 32 %. Diese Ischämieform wird meistens durch eine kardiale Dekompensation oder im Rahmen eines Schocks in Zusammenhang mit einer nicht obliterierenden Arteriosklerose der Mesenterialgefäße ausgelöst

(vgl. Ewe und Baas, 1977; Baas, 1975; Fogarty und Fletcher, 1966).

Auch die Einnahme von Saluretika oder Digitalispräparaten (in Überdosierung) kann in einzelnen Fällen zur "non-occlusiven" Ischämie führen, wobei die Schädigung der Darmwand jedoch meist leichter Natur ist und die Veränderungen sich auf die Schleimhaut beschränken (Baker, et al, 1964; Barth, et al, 1974; Schmidt-Bieber, et al, 1976).

Bei der Überlegung nach der Therapie derartiger ischämischer Enteropathien stellt sich immer wieder die Frage, inwieweit überhaupt eine Regeneration der ischämisch geschädigten Darmwand möglich ist. Da über die Regenerationsfähigkeit des Dünndarms, insbesondere der Schleimhaut nach ischämischer Schädigung nur unvollständige Vorstellungen bestehen, lag es nahe, die Regenerationsfähigkeit eines ischämisch geschädigten Dünndarmsegmentes unter standardisierten Bedingungen zu überprüfen. Mit Hilfe der Licht- und Elektronenmikroskopie sollte in der vorliegenden Studie, insbesondere den ultrastrukturellen Befunden an den Kryptenepithelien und den Enterozyten der regenerierenden Darmschleimhaut nachgegangen werden.

Material und Methode

Für die Versuche wurden drei bis vier Monate alte männliche Wistaratten einer hauseigenen Züchtung mit einem Gewicht von 250 bis 300 Gramm verwendet. Als Nahrung diente standardisiertes Futter (Altromin R 10) und Wasser ad libidum. Zur Frage der Regenerationsfähigkeit des Jujunums wurde ein Dünndarmsegment ischämisch vorgeschädigt.

Abb. 1a und b): Operative Technik zur Erzeugung einer temporären Ischämie:

- a) Schematische Darstellung
- b) Operationssitus



a



b

Abb. 1

Abb. 2: Makroskopische Darmveränderungen während der Ischämie:
120minütige Ischämie: Dilatiertes, braun-rotes Darmsegment

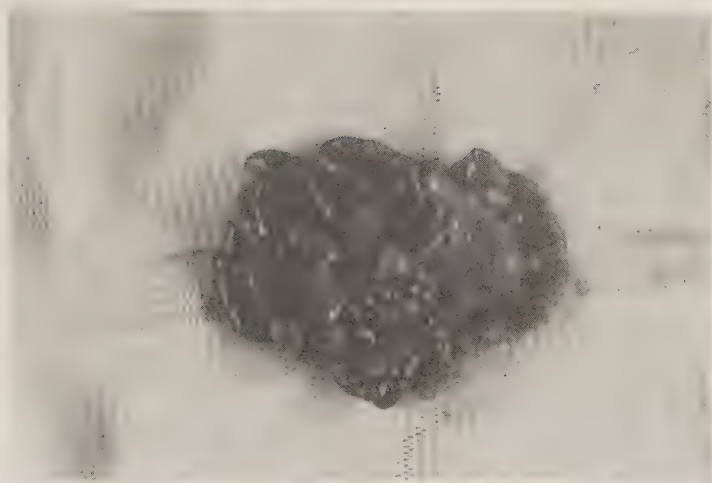


Abb. 2

Operatives Vorgehen

Nach 12stündiger Nahrungskarenz werden die Versuchstiere durch eine intraperitoneale Injektion von 3,60 % Chloral Hydrat (1 ml/kg Körpergewicht) narkotisiert. Nach Eröffnung des Abdomens mittels eines Medianschnittes wird das Jejunum nach Hervorluxation aus der Bauchhöhle auf Tüchern gelagert, die zur Vermeidung von Adhärenzen mit Ringerlösung getränkt sind. Mittels eines Gummizügels, der mit Hilfe eines Polyäthylenröhrchens geführt wird, werden die Arkadengefäße eines ca. 15 cm langen Darmsegmentes am Mesenterialansatz unterbunden (Abb. 1). Nach Reponierung der Darmschlingen in die Bauchhöhle wird diese mit Einzelknopfnähten verschlossen. Auch die Kontrolltiere werden im Sinne einer Scheinoperation laparotomiert.

Nach einer Ischämiedauer von 120 Minuten erfolgt eine Relaparatomie mit Revision der Bauchhöhle und Lösung der Mesenterialgefäß Ligatur (Abb. 2).

Nach 12 und 24 Stunden, bzw. nach 2, 3, 8 Tagen sowie 6 Wochen Wiederdurchblutung werden zur morphologischen Untersuchung Gewebeproben aus dem Zentrum des ischämisch geschädigten Darmsegmentes entnommen. Zum Ausschluß eines systematischen Fehlers, der sich aus der zirkadianen Rhythmik ergeben könnte (Schäfer, et al, 1974), wurden die Versuchszeiten so gewählt, daß die Proben jeweils um 16.00 Uhr entnommen wurden.

Materialaufarbeitung

Zur lichtmikroskopischen Untersuchung wird ein ca. 2 cm langes Darmsegment aus dem Zentrum des ischämischen Darmabschnittes entnommen. Danach wird das Darmlumen am Mesenterialansatz eröffnet und mehrere ca. 5 x 3 mm große Darmwandsegmente entnommen und mit 4 % gepuffertem Formalin nach Sørensen, (1909) fixiert und in Paraffin eingebettet. Nach Aufbringen der Schnitte auf Objektträger erfolgt die Färbung der Schnitte mittels Hämatoxylin/Eosin, PAS, Silberimprägnation nach Gomori, van Giesen und Fettrot 7 B (vergl. Romeis, 1968).

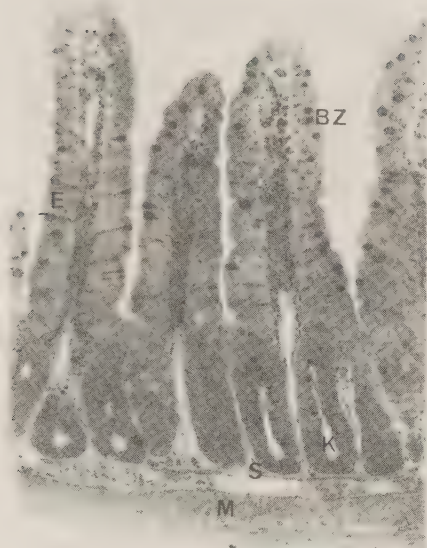
Für die elektronenmikroskopische Untersuchung werden nach intravitaler Fixierung des ischämischen Darmsegmentes mit 2,5 % gepufferter (0,1 m Sørensenpuffer) Glutaraldehydlösung (pH 7,3) und gleichzeitiger Beträufelung der Darmserosa mit dem gleichen Fixans Gewebsblöckchen mit einer Kantenlänge von 1 x 1 mm aus dem Zentrum des Darmsegmentes entnommen. Nach weiterer Fixation mit 2,5 % Glutaraldehydlösung für 2 1/2 Stunden bei 4° C und anschließendem Auswaschen der Fixierungslösung mit reinem Sørensenpuffer, werden die Proben in 1 % gepufferter Osmiumtetroxydlösung für 1 1/2 Stunden nachfixiert. Anschließend werden die Gewebsstücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert, in Propylenoxyd überführt und in Epon (Serva, Feinchemica) eingebettet. Nachdem die Proben mit diesem Einbettmittel durchtränkt sind, werden sie in Gelatine kapseln eingebracht und für 48 Stunden im Brutschrank bei 60° C polymerisiert.

Von den so angefertigten Gewebsblöckchen werden Semidünnschnitte angefertigt und mit Methylenblau, PAS sowie Silberfärbung modifiziert nach Movat gefärbt (Semidünnschnitt 0,5 bis 1 µ Dicke).

Anschließend erfolgt das Zutrimmen der Gewebsblöckchen unter der Stereolupe. Mit dem Diamantmesser des OMU₂ (Ultramikrotom Fa. Reichert) werden Ultradünnschnitte (Interferenzfarbe: Silber) angefertigt.

Diese Ultradünnschnitte werden auf Kupfernetzen aufgefangen, die mit Folien aus Formvar (Serva) gelöst in Dichloräthan, beschichtet sind. Der Schnitt wird mit 2 % wässrigem Uranylacetat (für 20 Minuten) und Bleicitrat (für 6 Minuten) nachkontrastiert. Die Präparate werden dann im Siemens Elmiskop I (bei 80 KV) ausgewertet.

Abb. 3: Normale Jejunal Schleimhaut mit Krypten und Zotten
Krypte (K); Becherzellen (BZ); Muscularis propria (M);
Submucosa (S); Enterozyten (E);
Vergr.: x 59



A b b 3

Ergebnisse

Morphologie der normalen Jejunalschleimhaut

Lichtmikroskopische Befunde:

Die Jejunalschleimhaut ist durch die Ausbildung von Krypten und Zotten charakterisiert. Die Dünndarmschleimhaut, die aus einer Lamina epithelialis, Lamina propria und Lamina muscularis besteht, wird durch die Tela submucosa von der Tunica muscularis propria abgegrenzt.

Die geschlängelten Krypten werden von einem einschichtigen zylindrischen teilweise pyramidenförmigen Epithel ausgekleidet, dessen runde bis ovale Zellkerne basal liegen (abb. 3). Am Boden der Krypten finden sich zwischen den Kryptenepithelien zahlreiche Paneth'sche Körnerzellen.

Die Zotten werden von einem einschichtigen hochprismatischen Epithel bedeckt, dessen ovale bis runde Zellkerne im unteren Drittel der Zellen lokalisiert sind. Zwischen den Epithelzellen sind zahlreich Becherzellen zu erkennen. Die freie Oberfläche der Enterozyten weist einen Bürstensaum auf, dem eine glykoproteinhaltige Schicht (surface-coat) aufgelagert ist. Die Epithelien sitzen einer Basalmembran auf, die sie gegenüber der Lamina propria abgrenzt. Darunter breitet sich ein dichtes Kapillarnetz aus. Im Zottenzentrum finden sich Lymphgefäße, die gelegentlich von glatten Muskelfasern umgeben werden. Zwischen den Krypten und in den Zotten kommt in der Lamina propria ein lockeres gefäßreiches reticuläres Bindegewebe zur Darstellung. In dem reticulären Fasergerüst liegen in unterschiedlicher Zahl Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und Mastzellen.

Abb. 4: Normale basale pyramidenförmige Kryptenzelle mit gelapptem Kern (K); rauhem endoplasmatischem Retikulum (rER); Mitochondrien (M); Basalmembran (); Granula der Paneth'schen Zellen (G)
Vergr.: x 12 650

Abb. 5: Normale Deckepithelien aus dem mittleren Zottenabschnitt: "Reife" Enterozyten (Ez) und Becherzellen (Bz); Bürstensaum (Bs); Kern (N).
Vergr.: x 3 450



Abb. 4

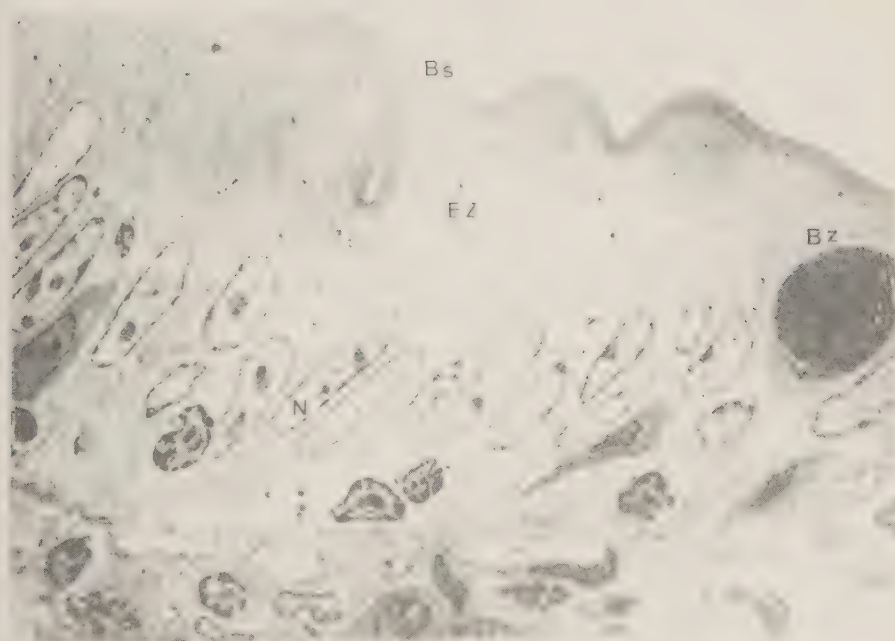


Abb. 5

Elektronenmikroskopischer Befund an den Kryptenepithelien und Enterozyten der normalen Dünndarmschleimhaut:

Die Stammzelle an der Basis der Krypten (Abb. 4) weist eine pyramidenförmige Gestalt auf. Ihr basal gelegener Kern ist deutlich gebuchtet und läßt einen großen Nucleolus erkennen. Die apikale Zellmembran besitzt unregelmäßige, recht kurze Mikrovilli. Im Zytoplasma finden sich reichlich teilweise rosettenförmig angeordnete freie Ribosomen, vereinzelt, besonders apikal lokalisierte Mitochondrien vom Cristae-Typ sowie ein gering entwickelter Golgi-Komplex. Perinucleär ist nur wenig rauhes endoplasmatisches Reticulum sichtbar. Im mittleren Kryptendrittel weisen die Zellen im Vergleich zu den basal gelegenen Epithelien eine mehr zylindrische Gestalt auf. Die Mikrovilli stehen dichter und sind schon deutlich höher. Die Zahl der Zellorganellen, besonders der Membranen des rauhen endoplasmatischen Reticulums haben an Zahl zugenommen, die freien Ribosomen sind demgegenüber vermindert. Im apikalen organellenarmen Zytoplasma kommen vereinzelt längsverlaufende filamentöse Strukturen zur Darstellung, die in transversal ausgerichtete Filamente einstrahlen (beginnendes terminalweb). Im Bereich der Kryptenmündung gleichen die Kryptenepithelien schon weitgehend den Zottenepithelien.

Die Enterozyten (Abb. 5), wie auch die Kryptenepithelien im Kryptenhals sind durch ein Schlußleistennetz eng miteinander verbunden. Lumenwärts zeigen die Enterozyten dichstehende, schlanke Mikrovilli, die den Bürstensaum bilden (Abb. 6). Diesen Mikrovilli ist apikal und lateral eine feine filamentäre Struktur aufgelagert, der surface-coat. Unterhalb der Mikrovilli im Zytoplasma ist ein kräftiges terminalweb entwickelt (abb. 6). Mitochondrien und rauhes endoplasmatisches Reticulum sind reichlich vorhanden, auch glattes endoplasma-

Abb. 6: Apikaler Zellanteil eines Enterozyten mit dichtstehenden Mikrovilli (Mv), Terminal-web (tw), apikal organellenarmem Raum (oaR), Mitochondrien und rauhem endoplasmatischem Retikulum (rER).
Vergr.: x 23 000

Abb. 7: Zellabschnitt eines normalen Enterozyten im Ausschnitt mit angeschnittenem Kern (K), vereinzelt freien Ribosomen (R), paranukleär gelegenen Golgi-Komplexen (G) und zahlreichen Mitochondrien (M)
Vergr.: x 15 000

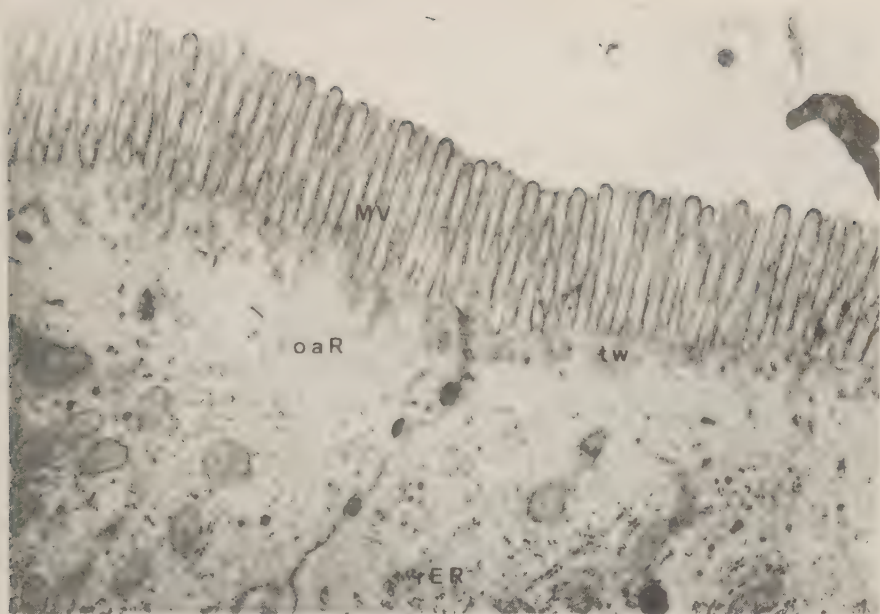


Abb. 6

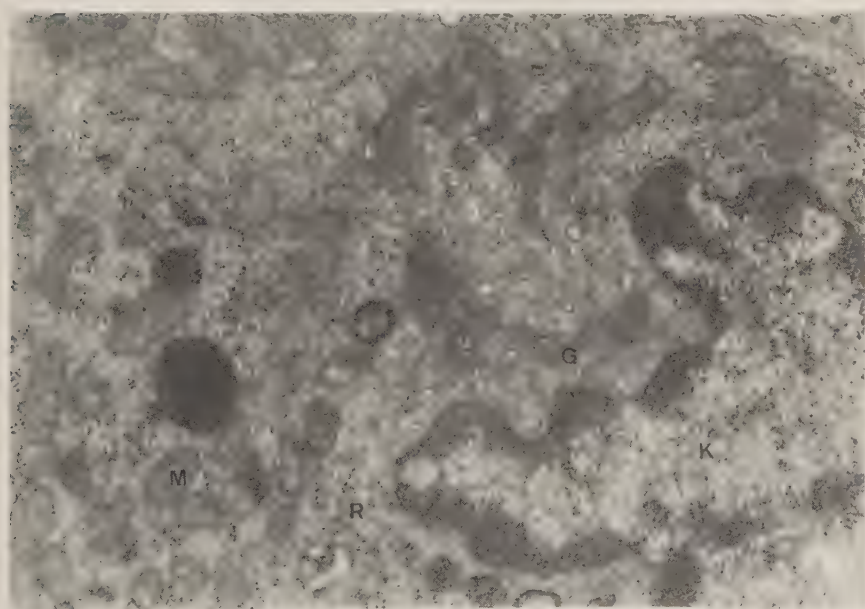


Abb. 7

tisches Reticulum kommt in den Enterozyten zur Darstellung (Abb. 7). Der peripher gelegene Golgi-Apparat ist kräftig entwickelt; gelegentlich, besonders im Bereich der apikalen Zottenanteile finden sich in den Enterozyten Lysosomen. Die ovalen Kerne sind basal angeordnet, zeigen ein lockeres Kernchromatin, gelegentlich einen kleineren Nucleolus. Zwischen den Zellen breitet sich apikal ein schmaler, basal zur Krypte hin zunehmend weiter werdender Interzellularspalt aus, in den unregelmäßig ausgeprägte zytoplasmatische Fortsätze hineinragen.

Zwischen den Enterozyten finden sich zahlreiche Becherzellen. Sie besitzen im apikalen Zytoplasma unterschiedlich große Schleimvakuolen, die teilweise konfluieren. Ihre apikale Zellmembran besitzt nur wenige unregelmäßig geformte Mikrovilli. Der eingebuchtete Kern liegt peripher der basalen Zellmembran an. Perinucleär sind spärlich Mitochondrien und reichlich rauhes endoplasmatisches Reticulum sowie zahlreiche Golgi-Komplexe sichtbar.

Der basalen Zellmembran der Enterozyten und Becherzellen benachbart verläuft die Basalmembran, die sich als zarte Lamelle darstellt. Im Bereich der Zotten verläuft sie gestreckt, während sie in den Krypten teilweise geschlängelt erscheint.

Lichtmikroskopische Befunde im Verlauf der postischämischen Regeneration

1 Stunde nach Beginn der Wiederdurchblutung sind nur vereinzelt noch nekrotische, in ihrer Kontur teilweise erhaltene Zottenreste zu erkennen (Abb. 8). Das nekrotische Zottenstroma wird lediglich von der nur noch schwach anfärbbaren Basalmembran zusammengehalten. Im Darmlumen finden sich vereinzelt abgestoßene Epithelien, deren Zytoplasma deutlich geschwollen ist. Der Bürstensaum fehlt bei diesen Epithelien teilweise. Im Bereich der basalen Kryptenreste ist das Epithel teils abgelöst, gelegentlich auch nekrotisch, teils noch erhalten und der Basalmembran aufsitzend. Diese Kryptenepithelien lassen im Bereich der apikalen Zellmembran ins Lumen ragende "Blasen" erkennen. Das zwischen den Krypten gelegene Stroma ist deutlich ödematös aufgelockert, die Blutgefäße sind erheblich ektatisch. In der Wand der Gefäße und in ihrem Lumen lassen sich reichlich Granulozyten nachweisen, die gelegentlich schon in das angrenzende Stroma eingewandert sind.

Nach 12stündiger Wiederdurchblutung (Abb. 9a) zeigt sich eine weitgehend epithelialisierte, allerdings noch recht schmale Dünndarmschleimhaut; gelegentlich sind noch stummelförmige nekrotische Zottenreste zu erkennen. Die durch das ödematös verbreiterte Stroma unterschiedlich weit auseinandergedrängten Krypten sind meist ektatisch und werden von einem flachkubischen Epithel ausgekleidet. Im Zytoplasma einiger Epithelien sind einzelne Fettröpfchen erkennbar.

Die Schleimhautoberfläche wird durch große flache Epithelien bedeckt (Abb. 9b). An den nekrotischen Zottenresten schiebt sich das einschichtige Deckepithel nach apikal vor und lagert sich hier teilweise übereinander. Eine Basalmembran kann lichtmikroskopisch

x

Abb. 8: Veränderungen der Jejunalschleimhaut 1 Stunde nach Wiederdurchblutung im Anschluß an eine 2stündige Ischämie: Nekrose der Schleimhaut bis auf die unteren zwei Kryptendrittel; nekrotisches Zottenstroma ($\longrightarrow$); abgestoßene Epithelzellverbände ($\longrightarrow$).
Vergr.: x 148

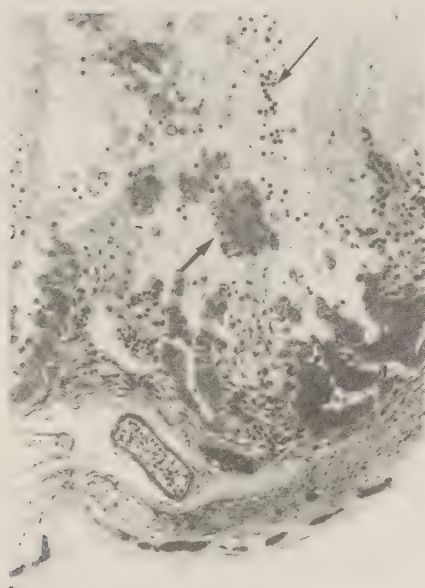
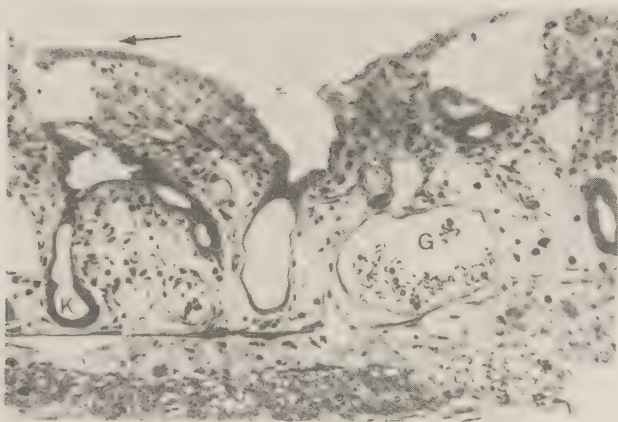
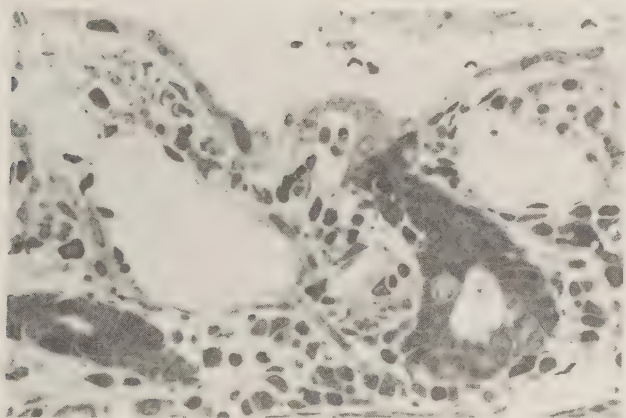


Abb. 8

- Abb. 9 Veränderungen der Jejunalschleimhaut nach 12stündiger
Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie:
- a) Schleimhaut mit flachem, einreihigem Oberflächen-
epithel (—————>), ektatischen Krypten (K),
ektatischen Gefäßen (G).
Vergr.: x 59
 - b) Ausschnitt mit flachem, vakuolisiertem Deckepithel,
Krypten mit kubischem bis zylindrischem Deckepithel
Vergr.: x 148



a



b

weder im Bereich der apikalen Kryptenanteile noch an der Schleimhautoberfläche erkannt werden. Betrachtet man das Stroma der Lamina propria, so erkennt man perivaskulär teilweise dichte Infiltrate aus Granulozyten und Makrophagen. Das Kapillarnetz ist im Bereich der flachen Schleimhautpartien kräftig entwickelt. Im Grenzgebiet zwischen intaktem Schleimhautstroma und nekrotischem Zottenstroma lassen sich zahlreiche Endothelsprossen verfolgen, welche von Makrophagen und Fibroblasten begleitet in die nekrotischen Schleimhautbezirke eindringen.

nach 24stündiger Regeneration (Abb. 10) erkennt man zwischen den Krypten, die ihre normale Höhe noch nicht wieder erreicht haben, eine immer noch leicht ödematös aufgelockerte Lamina propria mit einzelnen Granulozyten und Makrophagen zwischen den reticulären Fasern. Die englumigen Krypten werden jetzt von einem zumeist flachkubischen, an einzelnen Stellen schon wieder zylindrischen Epithel ausgekleidet. In ihrem Zytoplasma finden sich immer noch vereinzelt Fetttropfen. Zwischen den Kryptenepithelien, besonders im apikalen Kryptenbereich, erscheinen wieder voll entwickelte Becherzellen, wohingegen im Bereich des unteren Kryptendrittels nur vereinzelt schleimbildende Epithelien mit apikal gelegenen Schleimgranula beobachtet werden können.

Die Mucosaoberfläche zeigt in dieser Regenerationsphase kurze, plumpe, unterschiedlich dicht gelegene Zottenregenerate. Die Deckepithelien sind meist kubisch. Lediglich im Bereiche des Kryptenhalbes finden sich schon einzelne zylindrische Zellen. Im Zytoplasma der die Zottenregenerate bedeckenden kubischen Epithelien kommen unterschiedliche große Fetttropfen zur Darstellung. Erstmals wird in dieser Regenerationsphase wieder lichtmikroskopisch eine Basalmembran sichtbar, besonders deutlich im Bereich der basalen Zotten-

Abb. 10: Veränderungen der Jejunalschleimhaut nach 24stündiger Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie: Schleimhaut mit beginnender Zottenbildung; überwiegend zylindrisches, teilweise noch kubisches Oberflächenepithel.
Vergr.: x 59

Abb. 11: Veränderungen der Jejunalschleimhaut nach 3tägiger Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie: Intakte Schleimhaut mit teilweise kolbig aufgetriebenen dichtstehenden Zotten und Krypten.
Vergr.: x 59

Abb. 12: Veränderungen der Jejunalschleimhaut nach 8tägiger Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie. Weitgehend normale Struktur der Schleimhaut
Vergr.: x 59

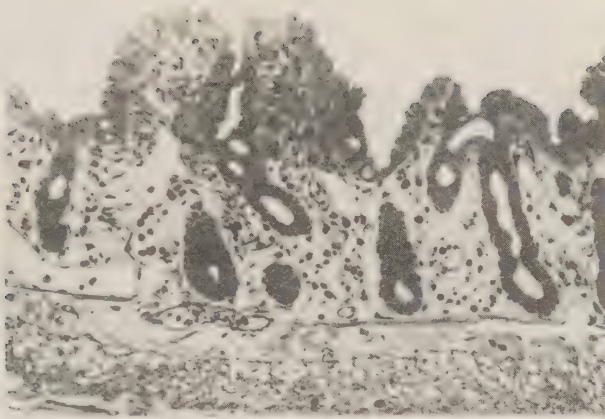


Abb. 10

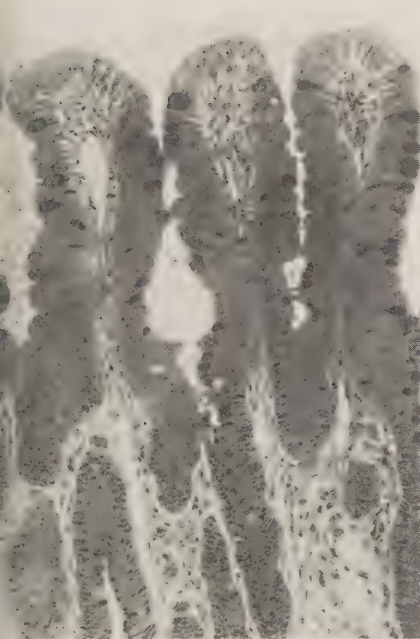


Abb. 11

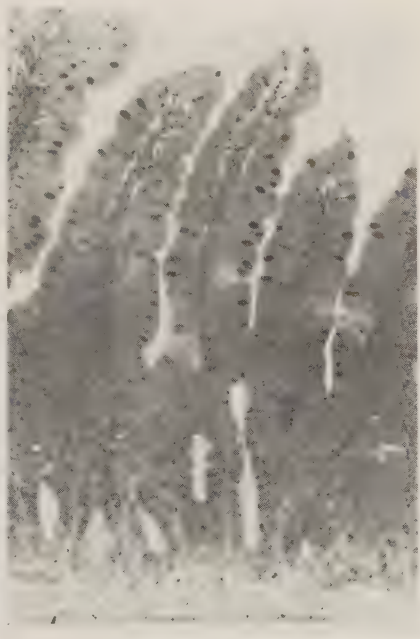


Abb. 12

und apikalen Kryptenregionen. Die Basalmembran zeigt hier einen geschlängelten Verlauf und ist gegenüber der Norm verbreitert, stellenweise auch aufgesplittert.

Nach 3tägiger Redurchblutung (Abb. 11) weist die Jejunalschleimhaut eine fast wieder normale Struktur auf. Die dicht beieinanderstehenden Krypten sind jetzt gegenüber der Norm verlängert. Ihre Zylinderepithelien bieten lichtmikroskopisch ein unauffälliges Bild. Im Bereich der Kryptenbasis zeigen sich erstmalig wieder Paneth'sche Körnerzellen.

Die dicht beieinandergelegenen Zotten sind noch unterschiedlich lang und an der Spitze etwas kolbenförmig aufgetrieben. Die Zotten werden von einem hohen Zylinderepithel mit einem intakten Bürstensaum bedeckt. Sowohl im Bereich der Krypten, als auch im Bereich der Zotten ist die Basalmembran wieder normal entwickelt.

8 Tage nach Beginn der Wiederdurchblutung (Abb. 12) stellt sich lichtmikroskopisch eine weitgehend normale Dünndarmschleimhaut dar. Lediglich die Krypten sind gegenüber der Norm noch gering verlängert.

Nach 6wöchiger Redurchblutung fällt lichtmikroskopisch kein Unterschied mehr gegenüber dem Jejunum der Kontrolltiere auf.

Elektronenmikroskopische Befunde in den Krypten- und Zotten-
epithelien während der Regeneration des ischämisch geschädigten
Dünndarmsegmentes

12 Stunden nach Wiederdurchblutung (Abb. 13, 14, 15, 16, 17) findet sich in den dilatierten verkürzten Krypten apikal ein flaches, sonst meist kubisches Deckepithel (Abb. 13a), welches einer geschlängelten Basalmembran aufsitzt. Im Zytoplasma liegen gering geschwollene Mitochondrien und spärliches endoplasmatisches Reticulum (Abb. 13b). Im apikalen Zellbereich werden unterschiedlich große Lysosomen sowie autophage Vakuolen, im basalen Zytoplasmabezirk einzelne vergrößerte Fetttropfen beobachtet.

Die flachen Deckepithelien der ischämisch geschädigten Darmschleimhautoberfläche werden schon wieder durch ein weitgehend regelrecht ausgebildetes Schlußleistennetz (Abb. 14) miteinander verbunden. Die lateralen Interzellularräume sind stellenweise, besonders basal deutlich erweitert. Lumenwärts sind die Zellen mit unregelmäßig angeordneten kurzen und plumpen Mikrovilli besetzt, denen ein spärlicher surface-coat aufgelagert ist (Abb. 15). Ein terminal-web ist noch nicht erkennbar. Die basale Zellmembran liegt der nur zum Teil vorhandenen Basalmembran bzw. nekrotischen Gewebe dicht an. Im Zytoplasma kommen neben einem großen ovalen Zellkern mit meist großem Nucleolus folgende Zellorganellen zur Darstellung: Ein supra-nucleär kräftig entwickelter Golgi-Apparat, vereinzelt Mitochondrien, spärlich entwickelte rauhe endoplasmatische Zisternen sowie reichlich freie Ribosomen. Vermehrt treten Lysosomen auf, ebenfalls unterschiedlich große autophage Vakuolen mit lamellenartigem und vakuolärem Inhalt. In einigen Epithelien lassen sich vorwiegend basal kleine homogene osmiophile Tropfen erkennen. Zwischen den Enterozyten liegen als Vorstufen der sog. Becherzellen verstreut Zellen mit einzelnen Schleimgranula unterhalb der apikalen Zellmembran. Im Bereich der

Abb. 13: Veränderungen der Kryptenepithelien der Jejunal Schleimhaut nach 12stündiger Wiederdurchblutung:

- a) Krypte mit kubischem Epithel, geschlängelter Basalmembran (—→), gelegentlich besonders basal erweiterten Interzellularräumen (—→)
Vergr.: x 4 600
- b) Ausschnitt einer pyramidenförmigen basalen Kryptenzelle mit zahlreichen Lysosomen (ly), einzelne autophagische Vakuolen (aV), sowie kleinen Fetttropfen (F)
Vergr.: x 11 500

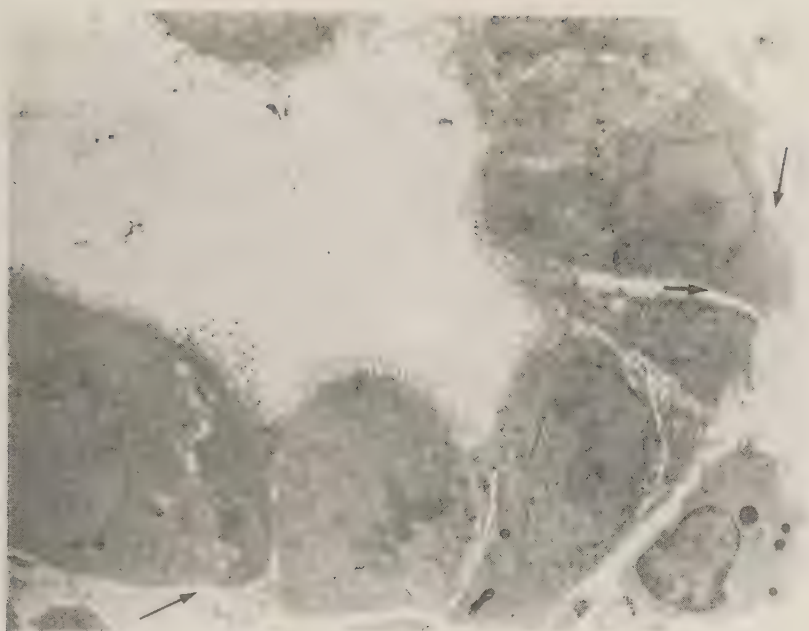


Abb.13 a

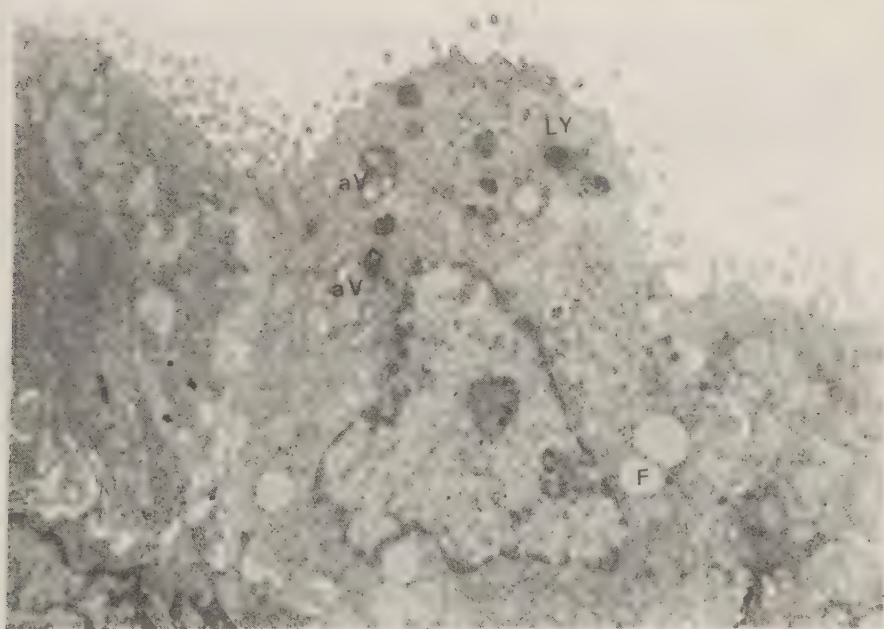


Abb 13 b

Abb. 14: Oberflächenepithel der Jejunalschleimhaut nach 12stündiger Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie: Flache Epithelien () mit langgestreckten Kernen (N). Einzelne Fettropfen (FT) im basalen Zytoplasma; autophagische Vakuolen ().
Vergr.: x 4 600

Abb. 15: Veränderungen des Oberflächenepithels der Jejunalschleimhaut nach 12stündiger Wiederdurchblutung: Ausschnitt von Deckepithelzellen mit intaktem Schlußleistennetz (), Fettropfen (F), Mitochondrien (M), Schleimvakuolen (SV)
Vergr.: x 23 000



Abb 14

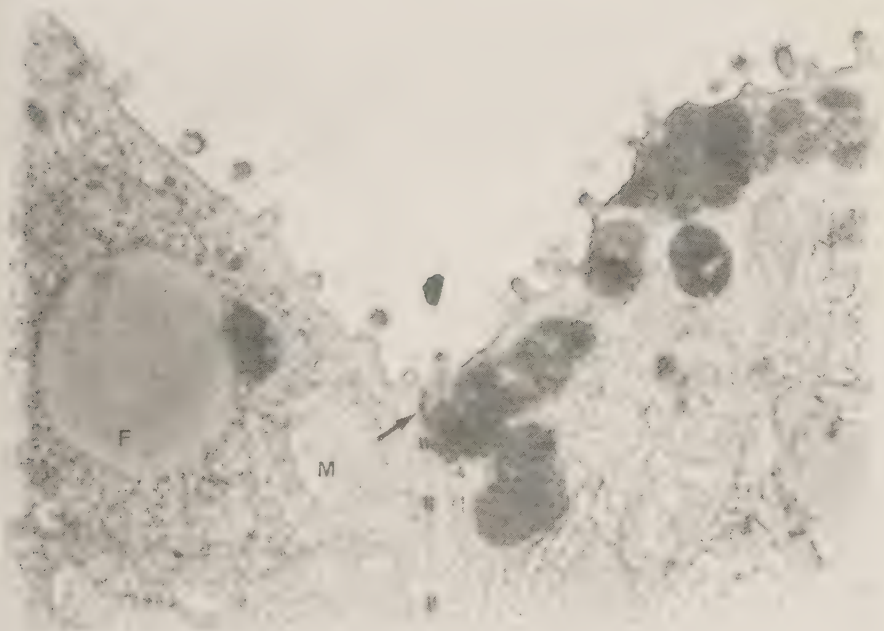
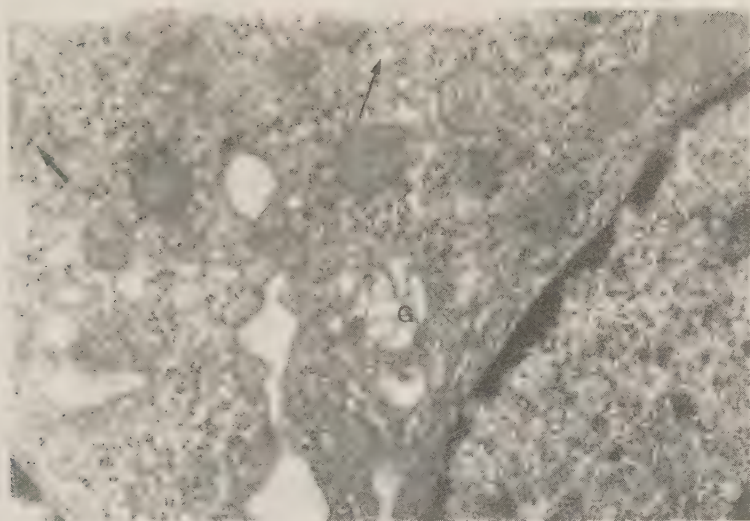


Abb 15

Abb. 16: Differenzierung der geformten Elemente des Zytoplasmas der Enterozyten nach 12stündiger Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie:
Kräftig entwickelter Golgi-Komplex (G), rauhes endoplasmatisches Reticulum (➡), glatte Zysterne des endoplasmatischen Reticulums (—➡).
Vergr.: x 15 000



A b b 1 6

Abb. 17: Oberflächenepithel der Jejunalschleimhaut nach 12stündiger Regeneration im Bereich eines nekrotischen Zottenrestes (Zr) im Anschluß an eine 2stündige Ischämie: Übereinander gelagerte, teils flache, teils abgerundete Zellen, die lediglich durch einzelne Desmosomen (➡) miteinander verbunden sind. Oberflächliche Epithelzellen mit unregelmäßig ausgebildeten kleinen Mikrovilli (M) an allen Abschnitten der freiliegenden Zellmembran; Schleimgranula (Sg); Mitochondrien (M); Fettropfen (Ft); autophage Vakuolen (aV).

Vergr.: x 4 600

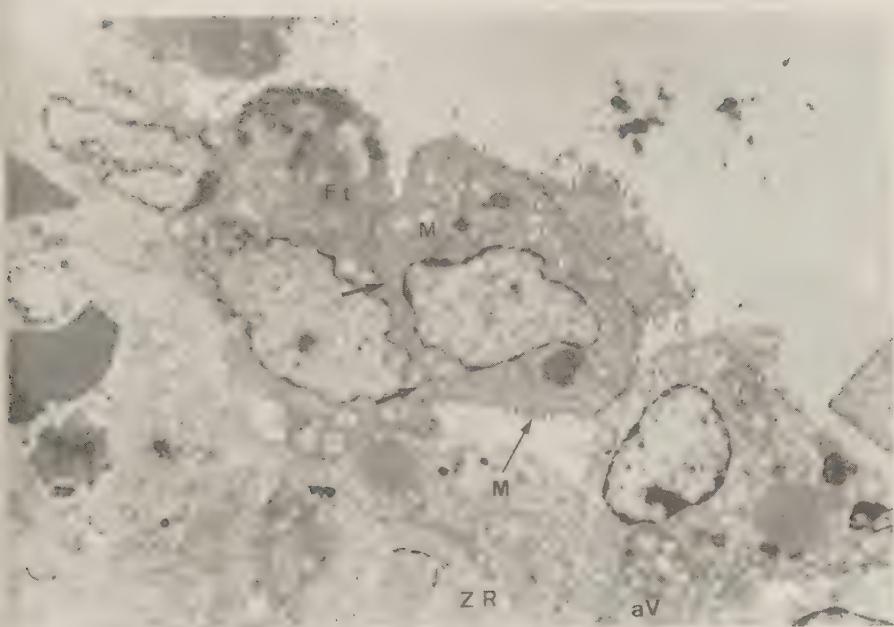


Abb 17

nekrotischen Zottenreste sind die Epithelien übereinandergelagert, eine Basalmembran ist hier nicht erkennbar, so daß die Epithelien in direktem Kontakt mit den Zelltrümmern der Lamina propria stehen. Neben den flachen oben beschriebenen Zellen erkennt man hier abgerundete Epithelien, welche lediglich durch einzelne Desmosomen miteinander verhaftet sind. Ihr Zytoplasma erscheint unterschiedlich transparent, die Mitochondrien sind geschwollen, das endoplasmatische Reticulum ist dilatiert, die Kerne zeigen herdförmig eine Kondensation des Kernchromatins an der Kernmembran.

Nach 24stündiger Regeneration (Abb. 18, 19, 20, 21) werden die Krypten von einem kubischen Epithel ausgekleidet, welches sich von den Kryptenepithelien der Kontrolltiere lediglich durch eine geringere Höhe auszeichnet. Im Zytoplasma lassen sich noch osmiophile Fettröpfchen erkennen.

An der Schleimhautoberfläche erkennt man jetzt kubische Deckepithelien, deren apikale Zellmembran dichtstehende Mikrovilli aufweist, die jedoch gegenüber der Norm noch deutlich verkürzt erscheinen. Stellenweise ist ein recht kräftig entwickelter surface-coat aufgelagert, der jedoch bezüglich Dichte und Höhe noch nicht der Norm entspricht. Unterhalb der Mikrovilli erkennt man im Zytoplasma transversal verlaufende Filamente im apikalen organellenfreien Zytoplasma. Die ovalen Zellkerne liegen jetzt schon wieder an der Zellbasis. Besonders im apikalen Zottenbereich erkennt man in den Deckepithelien teilweise dicht gedrängt im Durchmesser bis $6\ \mu$ große homogene Fettropfen. Diese Fettropfen, welche eine randwallartige Verdichtung aufweisen, sind von keiner Membran umgeben. Sie liegen oft in unmittelbarer Nachbarschaft von noch leicht geschwollenen Mitochondrien. Ansonsten findet man im Zytoplasma der Deckepithelien neben Ribosomen,

Abb. 18: Oberflächenepithel der Jejunalschleimhaut nach 24stündiger Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie: Kubische Oberflächenepithelien mit angedeutetem Bürstensaum (), Becherzelle (BZ), Fettropfen (F), Kern (N)
Vergr.: x 8 600

Abb. 19: Veränderungen des Oberflächenepithels der Jejunalschleimhaut nach 24stündiger Regeneration:
Deckepithelzellen mit kurzen, dichtstehenden Mikrovilli (MV),
Desmosomen (D), Ribosomen (R), Fettropfen (F)
Vergr.: x 23 000

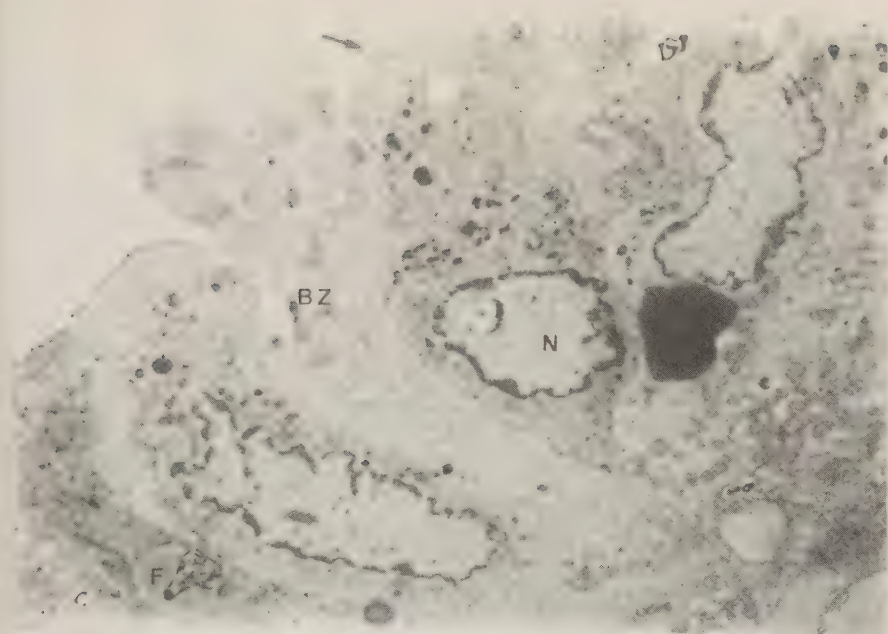


Abb. 18

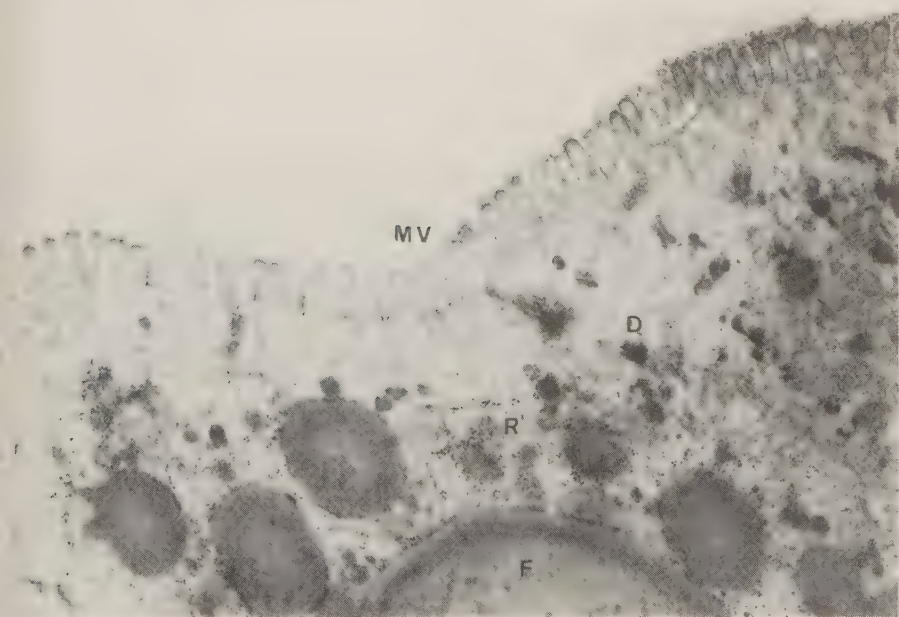


Abb. 19

Abb. 20: Ausschnitt aus dem Zytoplasma einer Deckzelle nach 24stündiger Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie: Unterschiedlich große homogen-osmiophile Neutralfettropfen mit geringer Verdichtung im Randbereich ohne Nachweis einer Membran. Stellenweise enge Beziehung der Neutralfettropfen zu gering geschwollenen Mitochondrien (M); Golgikomplex (G); Fettropfen (Ft); Kern (K).
Vergr.: x 23 000

Abb. 21: Differenzierung der geformten Elemente des Zytoplasmas der Enterozyten nach 24stündiger Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie: Kräftig entwickelter Golgi-Komplex (G); rauhes endoplasmatisches Reticulum (), Kern (K); Mitochondrien (M).
Vergr.: x 15 000



Abb 20

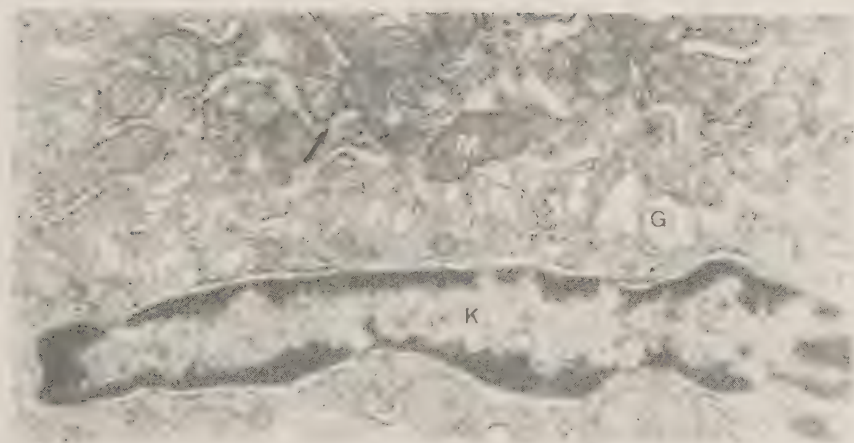


Abb 21

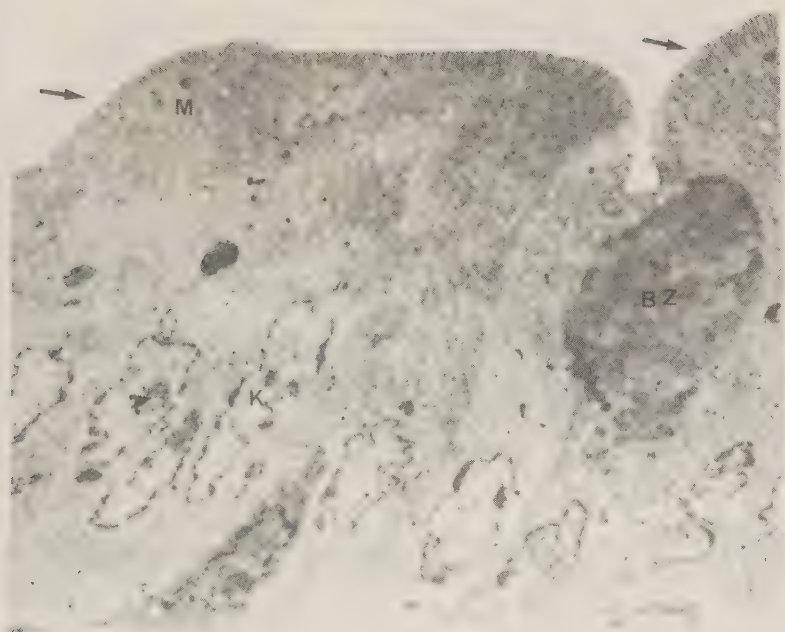
kräftig entwickelten Golgi-Komplexen und endoplasmatischem Reticulum vereinzelt nach autophagische Vakuolen und Lysosomen.

Nach 3tägiger Wiederdurchblutung (Abb. 22, 23, 24) lassen die Kryptenepithelien ultrastrukturell keinen Unterschied mehr im Vergleich mit denjenigen der Kontrolltiere erkennen.

Das Deckepithel ist hochzylindrisch und weist eng aneinanderliegende laterale Zellmembranen auf. Die Zylinderzellen sitzen einer intakten, stellenweise jedoch noch leicht geschlängelten Basalmembran auf. Die Zelloberfläche zeigt jetzt regelmäßige dicht gelegene, schlanke Mikrovilli mit gut entwickeltem surface-coat bedeckt. Die aus den Mikrovilli in das apikale organellenarme Zytoplasma einstrahlenden Filamente bilden mit den dort transversal verlaufenden Filamenten ein fast vollständig entwickeltes terminal web. Neben den im unteren Zellbereich liegenden länglichovalen Zellkernen, die einen deutlichen Nucleolus besitzen, lassen sich im Zytoplasma reichlich Mitochondrien, zahlreiche Profile des rauen, auch gelegentlich des glatten endoplasmatischen Reticulums sowie reichlich freie Ribosomen erkennen.

8 Tage nach Beginn der Wiederdurchblutung (Abb. 25, 26, 27) sind feinstrukturelle Unterschiede zwischen den Kryptenepithelien und den Deckepithelien der Zotten der regenerierten Schleimhaut im Vergleich mit denjenigen der Kontrolltiere nicht mehr nachweisbar.

Abb. 22: Oberflächenepithel der Jejunalschleimhaut nach 3tägiger
Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie:
Zylindrische Enterozyten mit basal stehenden, länglich
ovalen Kernen (K), noch verkürztem Bürstensaum (➡),
apikal zahlreichen Mitochondrien (M), Becherzellen (BZ).
Vergr.: x 3 450



A 10000x

Abb. 23: Ausschnitt einer Deckzelle der Jejunalschleimhaut nach 3tägiger Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie:
Dichtstehende, fast normallange Mikrovilli (Mv), noch unvollständiges terminal-web (tw), Mitochondrien (M)
Vergr.: x 23 000

Abb. 24: Differenzierung der geformten Elemente des Zytoplasmas der Enterozyten nach 3tägiger Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie:
Dicht gelegene Mitochondrien (M); rauhes endoplasmatisches Reticulum ($\longrightarrow$); Ribosomen ($\longrightarrow$), Kern (K)
Vergr.: x 19 800

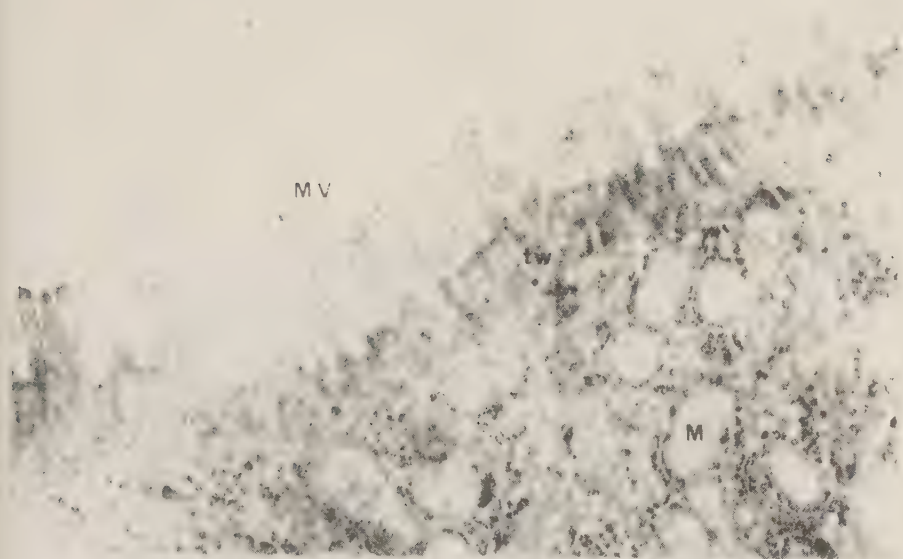


Abb. 23

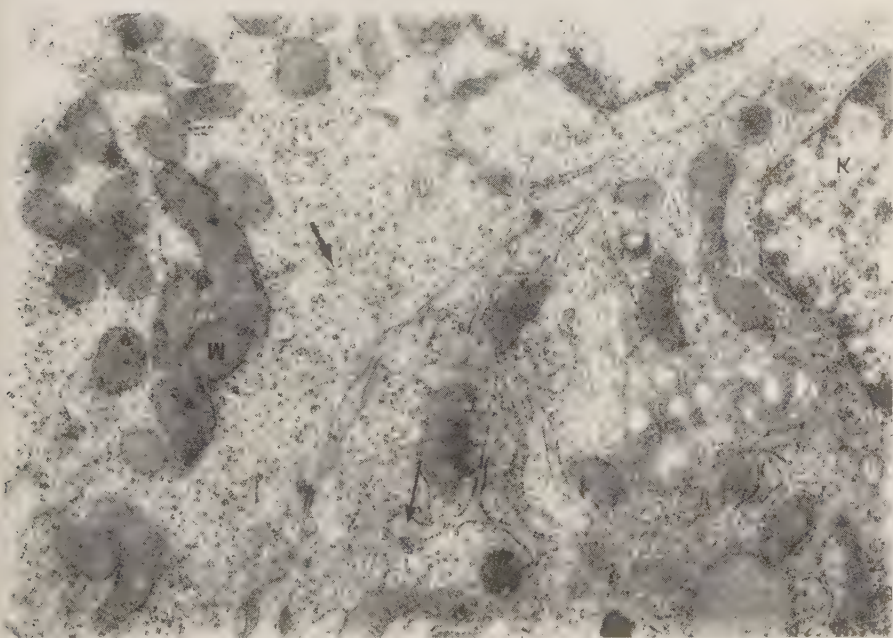


Abb. 24

Abb. 25: Oberflächenepithel der Jejunalschleimhaut nach 8tägiger
Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie:
Normal differenzierte Enterozyten (EZ) und Becherzellen (BZ). Vergr.: x 4 600



Abb 25

Abb. 26: Ausschnitt einer Deckzelle der Jejunalschleimhaut nach 8tägiger Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie:
Engstehende, schlanke, regelrecht hohe Mikrovilli (Mv),
Terminalgespinst (T)
Vergr.: x 23 000

Abb. 27: Differenzierung der geformten Elemente des Zytoplasmas der Enterozyten nach 8tägiger Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie:
Normal entwickelte geformte Elemente des Zytoplasmas eines Enterozyten; Mitochondrien (M); Kern (K).
Vergr.: x 15 000



Abb. 26



Abb. 27

Diskussion

Versuchsanordnung

Zum Studium der postischämischen Regeneration der Dünndarmschleimhaut mußte ein Modell entwickelt werden, welches reproduzierbare Ergebnisse liefert. Durch einen geeigneten Versuchsaufbau mußte zuerst eine absolute, nicht hämorrhagische Ischämie mit dem Endergebnis eines anämischen Infarktes erzeugt werden. Dieser sollte weder durch einen möglichen venösen Rückfluß, noch durch einen sich ausbildenden arteriellen Kollateralkreislauf beeinträchtigt werden können. Andererseits mußte aber jederzeit die Möglichkeit einer vollständigen, sofortigen Redurchblutung gegeben sein. Diese Postulate wurden durch die dargestellte Versuchsanordnung erfüllt.

Nach Unterbrechung des Blutstromes von Arkadengefäßen, die ein ca. 15 cm langes Darmsegment versorgten, konnte im Zentrum der Darmschlingen mikroskopisch ein anämischer Infarkt nachgewiesen werden. Nach Lösen der Abklemmvorrichtung an den Arkadengefäßen setzte, wie dies durch Tuscheinjektion (Wagner, 1978) gezeigt wurde, auch im Zentrum des Darmsegmentes sofort die Durchblutung wieder ein.

Als Ausgangspunkt der Regeneration wurde eine 2stündige Ischämie gewählt, da zu diesem Zeitpunkt noch alle Versuchstiere überlebten. Bei längeren Ischämiezeiten kam es zu einem steilen Anstieg der Absterberate, nach einer 5stündigen Unterbrechung der Blutzirkulation überlebte keines der Versuchstiere mehr.

Nach dieser 2stündigen Ischämie zeigt die Dünndarmschleimhaut im Zentrum des betreffenden Dünndarmsegmentes lediglich noch an der Kryptenbasis erhaltene Epithelzellen. Die Dünndarmzotten sind weitgehend zerstört, nur gelegentlich finden sich noch nekrotische, von

der Basalmembran zusammengehaltene Zottenreste. Die Erhaltung von Resten der Krypten ist, da nur von den Kryptenepithelien Regenerationsvorgänge der Schleimhaut ausgehen können, von entscheidender Bedeutung.

Morphologische Regeneration

Kryptenepithelien

Bei einer 12stündigen Regenerationsphase erscheinen die vorhandenen, allerdings noch verkürzten Krypten dilatiert und durch ein interstitielles Ödem auseinander gedrängt. Die flach kubischen Kryptenepithelien zeigen als Folge einer noch bestehenden Hypoxie leicht geschwollene Mitochondrien, ein dilatiertes endoplasmatisches Retikulum sowie Kerne mit gelegentlicher grobscholliger Karyoplasmakondensation an der Kernmembran (vgl. Pitha, 1971). Als Folge dieser hypoxischen Zellschädigungen sind auch die im apikalen Zytoplasma gelegenen vermehrt nachweisbaren Lysosomen sowie autophagische Vakuolen anzusehen. Über gleichartige Veränderungen in der Anfangsphase der Regeneration berichteten Confer und Stenger, (1964) sowie Glaumann, Berezesky, Trump, (1977 a,b) an regenerierenden Epithelien der Leber und Niere. 24 Stunden nach Beginn der Wiederdurchblutung lassen sich an den Kryptenepithelien, abgesehen von einer noch verminderten Zellhöhe, keine wesentlichen Abweichungen von den normalen Kryptenepithelien erkennen. In der Folge kommt es zu einem verstärkten, über die Norm hinausschießenden Längenwachstum sowie einer Vermehrung der Krypten (Wagner, 1978), was schon in der Abheilungsphase bei anderen, die Dünndarmschleimhaut schädigenden Noxen beschrieben wurde (z.B. bei der Urämie: Löhrs und Arnold 1976; nach Methotrexatgabe: Eder, et al, 1966; nach ionisierter Strahlung: Rijke, et al 1975). 8 Tage nach Beginn der Wiederdurchblutung sind die Krypten morphologisch von denjenigen der Kontrolltiere nicht mehr zu unterscheiden.

Epithelien der Schleimhautoberfläche

Die nach 12stündiger Regeneration noch flache Schleimhautoberfläche ist zu diesem Zeitpunkt wieder weitgehend reepithelialisiert, so daß ein ungehindertes Eindringen von Toxinen und Bakterien in die Lamina propria verhindert wird. Ebenso wird eine systemische Wirkung der Endotoxine durch Invasion in die hier verlaufenden Gefäße zumindest erschwert, was für die Bedeutung eines durch die ischämische Dünndarmschädigung ausgelösten und sich unterhaltenden Schock von Bedeutung sein könnte (Fine et al, 1971).

Diese rasche Reepithelialisierung wird 1. durch eine verstärkte Epithelproliferation und 2. durch sehr großflächige, allerdings noch weitgehend undifferenzierte Deckepithelien ermöglicht. Die geforderte verstärkte Epithelproliferation, wie sie von Rijke, et al, (1976) und Wagner, et al, (1978) aufgrund autoradiographischer Untersuchungen belegt werden konnte - beruht auf einer Zunahme proliferierender Kryptenepithelien, wobei auch der Drüsenhals der Krypten in den Proliferationsprozess einbezogen wird im Gegensatz zum Proliferationsverhalten der Dünndarmschleimhaut unter physiologischen Bedingungen. Innerhalb der nächsten 12 Stunden der Regeneration kommt es allmählich zur Ausbildung kleiner Zottenregenerate, so daß 24 Stunden nach Beginn der Wiederdurchblutung, verglichen mit den Kontrolltieren etwa gleich viele, allerdings noch rudimentäre Zotten zu erkennen sind. 8 Tage nach Beginn der Wiederdurchblutung ist die Zottenbildung abgeschlossen, was in Übereinstimmung steht mit der zu diesem Zeitpunkt wieder vollständigen Normalisierung der Proliferationstätigkeit in den Krypten (vgl. Wagner, et al 1978). Entsprechend der allmählichen Ausbildung normaler Zotten kommt es auch zu einer fortschreitenden Differenzierung der Deckepithelien. Die flachen Deckepithelien der noch zottenlosen Schleim-

hautoberfläche sind 12 Stunden nach Wiederdurchblutung noch weitgehend undifferenziert. Kurze und plumpe Mikrovilli beherrschen das Bild der Zelloberfläche. Im Zytoplasma finden sich neben einer großen Zahl freier Ribosomen nur spärlich endoplasmatisches Retikulum und wenige Mitochondrien, dazwischen einzelne Lysosomen, autophagische Vakuolen und Lipidtropfen. Ein Terminalgespinnst fehlt noch vollständig. Im Gegensatz zu dieser noch unvollständigen Differenzierung der Epitheloberfläche sowie der zytoplasmatischen Organellen ist das Schlußleistennetz (die Zonula occludens, Zonula adhaerens und Macula adhaerens) zu diesem Zeitpunkt der Regeneration, abgesehen von Randbezirken mit noch nicht reepithelialisierten Schleimhautbezirken, schon wieder vollständig ausgebildet. Dieser Differenzierungsschritt, der ein Abdichtungsvorgang zur Trennung des Darminhaltes vom Zottenstrom ist, wird während der Regeneration in anderen Organen, u.a. der Leber, erst später angetroffen (Loewenstein, 1973; Moscana, 1962; Saxen und Wartiovaara, 1966).

24 Stunden nach Wiederdurchblutung lassen die Deckepithelien einen deutlichen Differenzierungssprung erkennen. Die Zellen sind jetzt wieder kubisch, die Mikrovilli an der Zelloberfläche stehen sehr dicht, sind allerdings noch wesentlich kürzer als die der normalen Enterozyten. Der Surface-coat ist jetzt schon wieder deutlich ausgebildet. Intrazytoplasmatisch ist unterhalb der Mikrovilli ein allerdings noch minder entwickeltes Terminalgespinnst zu erkennen. Die Organellen sind gegenüber der 12stündigen Regeneration deutlich vermehrt. 8 Tage nach Beginn der Regeneration ist die Differenzierung abgeschlossen.

Auch die Differenzierung der Deckepithelien steht - wie die rasche Reepithelialisierung der Schleimhautoberfläche im Anschluß an die ischämische Schädigung - in unmittelbarem Zusammenhang mit der Proliferationstätigkeit der Kryptenepithelien.

Zu Beginn der Regeneration waren vermehrt Zellen zur Deckung des Schleimhautdefektes notwendig, weshalb sich die Proliferations-tätigkeit in der Krypte sowohl auf die gesamte Kryptenlänge als auch auf den Kryptenhals ausgedehnt hat. Dies hat zum Verlust des unter physiologischen Bedingungen im Kryptenhals gelegenen Differenzierungskompartmentes geführt. Dadurch gelangten in der frühen Phase der Regeneration Zellen an die Schleimhautoberfläche, ohne ein Differenzierungskompartment durchlaufen zu haben, was sich in diesen noch weitgehend undifferenzierten Deckepithelien geäußert hat. Erst mit dem allmählichen Wiederentstehen der Differenzierungszone kommt es auch zu einer zunehmenden Differenzierung der Deckepithelien, so daß nach Normalisierung der Proliferationsverhältnisse in der Krypte und dem damit wieder vorhandenen Differenzierungskompartment nun völlig ausdifferenzierte Epithelien die Schleimhautoberfläche bedecken.

Entsprechend der allmählichen morphologischen Differenzierung der Deckepithelien verhält sich auch die enzymatische Entwicklung in den Enterozyten. Nach fast völligem Fehlen der Enzyme 12 Stunden nach Beginn der Regeneration kommt es zu einem allmählichen Aktivitätsanstieg der Enzyme, bis schließlich mit Entwicklung des Differenzierungskompartmentes und wieder normal morphologischer Strukturen am 8. Regenerationstag normale Aktivitäten nachgewiesen werden können (vgl. De Both, et al, 1974).

Auf einen Befund soll noch gesondert eingegangen werden. Im Verlauf des Zeitraumes von 12 bis 24 Stunden nach Regenerationsbeginn kommen im Bereich der kubischen Deckepithelien zahlreiche unterschiedlich große Fettropfen vor, die jedoch am 3. Regenerationstag nicht mehr nachweisbar sind. Vergleichbare intrazytoplasmatische Fetteinlagerungen sind von Melnyk, et al, (1966) während der Abheilung bioptischer Darmschleimhautläsionen sowie von Pitha (1971) an der regenerierenden Kaninchen-Dünndarmschleimhaut sowie von

Glaumann, et al, Berezeska, Trump, (1977) in regenerierenden Nierenepithelien beobachtet worden. Diese membranlosen Triglyceridtropfen scheinen ihre Ursache einerseits in der unzureichenden Differenzierung der Deckepithelien, andererseits in dem zu diesem Zeitpunkt der Regeneration noch vorhandenen latenten Sauerstoffmangel zu haben. Dieser durch eine noch unzureichende Kapillarisation bedingte Sauerstoffmangel ist an der leichten Schwellung der Mitochondrien und der Dilatation des endoplasmatischen Retikulums ablesbar. Der noch nachweisbare Differenzierungsmangel der Enterozyten in Verbindung mit der hypoxischen Zellschädigung machten folgenden Mechanismus bei der Entstehung der intrazytoplasmatischen Fetttropfen wahrscheinlich.

Die aus dem Darmlumen in die Zelle aufgenommenen Fettsäuren und Monoglyceride werden zwar am glatten ER zu Triglyceriden synthetisiert, scheinen aber nicht in Chylomikronen überführt werden zu können. Dies bedeutet, daß die Triglyceride nicht in den Extrazellulärraum ausgeschleust werden können, sondern sich im Zytoplasma ansammeln (vgl. Sjöstrand und Borgström 1967). Ursache der mangelhaften Chylomikronenbildung ist wahrscheinlich eine ungenügende Bereitstellung von Apolipoprotein, was seine Ursache in einer noch mangelhaften Bereitstellung von Energie und unzureichend entwickeltem ER haben könnte (Ammon, 1977; Cardell, et al, 1967; Dobbins, 1969; Gangl, 1975). Für diesen Mechanismus könnte auch sprechen, daß am 3. Regenerationstag, an dem in den Deckepithelien keine hypoxischen Veränderungen mehr nachweisbar sind und genügend ER vorhanden ist, keine Fetttropfen im Zytoplasma mehr nachweisbar sind.

Zusammenfassend haben die Untersuchungen gezeigt, daß die Dünndarmschleimhaut der Ratte selbst nach weitgehender ischämischer Zerstörung der Schleimhaut in der Lage ist, innerhalb weniger Tage nicht nur ihre normale Struktur, sondern auch die vollständig zelluläre Differenzierung der Enterozyten wieder zu erlangen.

Abb. 28: Schematische Darstellung der regenerierenden Jejunalschleimhaut im Anschluß an eine 2stündige Ischämie.

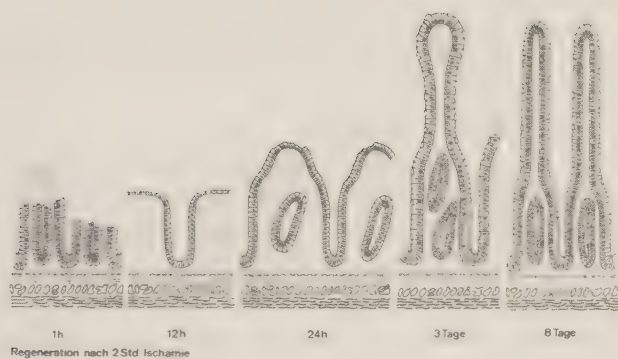


Abb. 28

Zusammenfassung

1. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Regenerationsverhalten, insbesondere die dabei auftretenden feinstrukturellen Veränderungen an den Kryptenepithelien und Enterozyten eines durch Ischämie geschädigten jejunalen Darmsegmentes aufzuzeigen.
2. Zu diesem Zweck wurde ein ca. 15 cm langes Jejunalsegment durch reversible Abklemmung der Arkadengefäße von der Blutzufuhr für 120 Minuten abgeschnitten.
3. Nach einer Wiederdurchblutung von 12 bzw. 24 Stunden sowie nach 3 und 8 Tagen wurde die Schleimhaut, insbesondere die Kryptenepithelien und Enterozyten von 12 Wistarratten licht- und elektronenmikroskopisch untersucht.
4. Schleimhautveränderungen des Dünndarmes während der Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämie: Nach einer 12stündigen Wiederdurchblutung ist die Dünndarmschleimhaut von flachen, wenig differenzierten Epithelien bedeckt. Während der folgenden 24stündigen Regenerationsphase kommt es zu einem Längenwachstum der Krypten und zu einer beginnenden Zottenregeneration. 8 Tage nach Wiederdurchblutung zeigt die Dünndarmschleimhaut lichtmikroskopisch wieder ein den Kontrolltieren entsprechendes Bild.
5. Elektronenmikroskopische Befunde an der Dünndarmschleimhaut während der Regeneration im Anschluß an eine 2stündige Ischämiedauer:
12 Stunden nach Wiederdurchblutung sind die flachen Deckepithelien noch weitgehend undifferenziert, was sowohl die Oberflächenstruktur als auch die zytoplasmatische Differenzierung betrifft. Lediglich die Ausbildung des Schlußleistennetzes ist fast weitgehend abgeschlossen, was die Regeneration der Dünndarmschleimhaut in diesen frühen Stadien von der Regeneration anderer Organe, z.B. der Leber und der Niere unterscheidet. Im weiteren Verlauf der Regeneration kommt es wieder zur Entwicklung eines regelrechten Bür-

stensaumes, eines Terminalgespinstes sowie einer der Norm entsprechenden Entwicklung der intrazytoplasmatischen Organellen. Dieser Vorgang der Epitheldifferenzierung ist 8 Tage nach Beginn der Wiederdurchblutung abgeschlossen.

Als interessanter und für die 1. Phase der Regeneration auffälliger Befund ist eine Fettakkumulation im Zytoplasma der Deckepithelien erwähnenswert. Als Deutung dieser vorübergehenden Akkumulation von Triglyceriden bietet sich eine verminderte Bildung von Chylomikronen aufgrund einer noch unzureichenden Differenzierung und hypoxischen Schädigung der Epithelien an.

Der Dünndarm zeichnet sich somit im Gegensatz zu anderen Organen, z.B. Niere und Leber durch eine gute Regenerationsfähigkeit aus, die sich nicht nur in der lichtmikroskopisch sichtbaren Normalisierung der Schleimhautstruktur äußert, sondern auch in der völligen Wiederherstellung normaler feinstruktureller Differenzierung der Kryptenepithelien und Enterozyten. Dieses gegenüber anderen Organen bessere Regenerationsvermögen der Dünndarmschleimhaut mag auf seiner Eigenschaft als "labiles" bzw. "Wechselgewebe" beruhen.

- Eder, M.;
Rostock, H.;
Vogel, G.
Die Wirkung von Folsäureantagonisten (Methotrexat) auf die Regeneration der Darmschleimhaut
Virchows Arch. 341, 164-176 (1966)
- Ewe, K.;
Baas, E.U.
Durchblutungsstörungen des Gastrointestinaltrakts.
Aktuel.Gerontol. 7, 135-141 (1977)
- Fine, J.;
Caridis, T.D.;
Cuevas, P.;
Ijihama, M.;
Reinhold, R.
Therapeutic implications of new developments in the study of refractory nonseptic shock. Shock in low and high flow states.
Michigan, Amsterdam: Excerpta Medica 1971
- Fogarty, T.J.;
Fletcher, W.S.
Genesis of nonocclusive mesenteric ischemia.
Am.J.Surg. 111, 130-137 (1966)
- Gangl, A.
Aktuelle Konzepte in der Physiologie der Fettresorption.
Leber Magen Darm 5, 265-268 (1975)
- Glaumann, B.;
Glaumann, H.;
Berezsky, I.K.;
Trump, B.F.
Studies on cellular recovery from injury II. Ultrastructural studies on the recovery of the pars convoluta of the proximal tubule of the rat kidney from temporary ischemia.
Virchows Archiv 24, 1-18 (1977a)
III. Ultrastructural studies on the recovery of the pars recta of the proximal tubule (P₃ segment) on the rat kidney from temporary ischemia.
Virchows Archiv 25, 281-308 (1977 b)
- Höhn, P.;
Schäfer, A.;
Gabbert, H.
Differentiation and ageing of the intestinal mucosa of the rat. I. Morphological, enzyme-histochemical and disc-electrophoretic aspects of the prenatal and postnatal differentiation of the intestinal mucosa.
Mech. Ageing, Dev. 6, 35-51 (1977)
- Jackson, B.B.
Occlusion of the Superior Mesenteric Artery. Charles, C. (ed.) Springfield: Thomas 1963

- Kleckner, M.S.;
Bargen, J.A.;
Baggenstoss, A.H. Pseudomembranous enterocolitis.
Gastroenterology 21, 212-216 (1952)
- Loewenstein, W.R. Membrane junctions in growth and differentiation.
Fed. Proc. 32, 60-64 (1973)
- Löhrs, U.;
Arnoldt, H. Morphometric and autoradiographic investigation of the small bowel and large intestinal mucosa of rats with chronic experimental renal insufficiency.
Beitr. Pathol. 159, 325-342 (1976)
- Meinyk, C.S.;
Braucher, R.E.;
Kirschner, J.B. Colon mucosa response to injury.
I. Morphological study
Gastroenterology 51, 43-49 (1966)
II. Histochemical study
Gastroenterology 51, 50-58 (1966)
- Moscana, A.A. Cellular interactions in experimental histogenesis.
Int. Rev. Exp. Pathol. 1, 371-428 (1962)
- Pitha, J. The fine structure of regenerating epithelium in the small intestine.
Virchows Archiv 7, 314-341 (1971)
- Renton, C.J.C. Non occlusive intestinal infarction.
Clin. Gastroenterol. 1, 655-673 (1972)
- Rijke, R.P.C.;
Plaisier, H.;
Hoogeveen, A.T.;
Lamerton, L.F.;
Galjaard, H. The effect of continuous irradiation on cell proliferation and maturation in small intestinal epithelium.
Cell Tissue Kinet. 8, 441-453 (1975)
- Rijke, R.P.C.;
Hanson, W.R.;
Plaisier, H.M.;
Osborne, J.W. The effect of ischemic villus cell damage on crypt cell proliferation in the small intestine: evidence for a feedback control mechanism.
Gastroenterology 71, 786-792 (1976)
- Romeis, B. Mikroskopische Technik.
München, Wien: Oldenburg, 1968

- Saxen, L.;
Wartiovaara, J.
Cell contact and cell adhesion
during tissue organization.
Int.J.Cancer 1, 271-290 (1966)
- Schäfer, A.;
Höhn, P.;
Mika, H.;
Allbach, G.
Enzymhistochemische und elektronen-
mikroskopische Untersuchungen an der
Darmschleimhaut der Ratte im Tages-
rhythmus.
Acta Histochem. 48, 301-319 (1974)
- Schmidt Hieber, W.;
Strecker, E.P.;
Brobmann, G.F.
The entity of non occlusive mesenteric
ischemia: Strophanthin effect on
mesenteric blood flow in experimental
animals
Acta Hepatogastroenterol. 23, 47-52 (1976)
- Sjöstrand, F.S.;
Borgström, B.
The lipid components of the smooth-
surfaced membrane-bounded vesicles of
the columnar cells of the rat intestinal
epithelium during fat absorption.
J.Ultrastruct.Res. 20, 140-160 (1967)
- Sørensen, S.P.L.
Über die Messung und die Bedeutung der
Wasserstoffionenkonzentration bei enzyma-
tischen Prozessen.
Bioch.Z. 21, 131-134 (1909)
- Wagner, R.
Ischämische Schädigung und post
ischämische Regeneration der Dünndarm
schleimhaut
Habilitationsschrift Mainz 1979
- Wilson, R.;
Qualheim, R.E.
A from of acute haemorrhagic entero
colitis afflicting chronically ill
individuals.
Gastroenterology 27, 431-436 (1954)

Herrn Professor Dr. R. Wagner danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit im Elektronenmikroskopischen Laboratorium des Pathologischen Institutes der Universität Mainz (Leitung: Prof. Dr. W. Thoenes) durchführen zu dürfen.

Besonders danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Bonn - Bad Godesberg), die durch ihre finanzielle Unterstützung die Arbeit ermöglichte.

Außerdem danke ich der med.-techn. Assistentin, Frau D. Delle-Krippes und Herrn Ch. Hoffmann für ihre Hilfe bei der Durchführung der Experimente und Unterstützung in allen organisatorischen Fragen.

Lebenslauf

- 07.08.1953 Geboren in Koblenz als Sohn des Diplom-Volkswirtes Georg Groben und seiner Ehefrau Gerda, geb. Fischer
- 06.05.1960 Eintritt in die Volksschule St. Castor in Koblenz
- 21.05.1972 Abitur am Staatl. Görres-Gymnasium in Koblenz
- 02.01.1973 Einberufung zum Grundwehrdienst beim 7. Sanitätsbataillon 5 in Gießen, von wo ich am 28.03.1973 zum 6. Sanitätsbataillon 5 nach Rennerod versetzt wurde. Infolge der Zulassung zum Studium der Medizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz wurde ich gem. § 55 Abs. 3 SG aus der Bundeswehr entlassen.
- 06.05.1973 Beginn des Medizinstudiums an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich am 26.03.1976 die ärztliche Vorprüfung und dann am 31.03.1977 den 1. Teil der ärztlichen Prüfung, am 15.03.1977 den 2. Teil der ärztlichen Prüfung erfolgreich ablegte.
- 17.04.1979 Gemäß Approbationsordnung absolvierte ich das Praktische Jahr im Akademischen Lehrkrankenhaus Kemperhof in Koblenz.
- 27.05.1980 Approbation durch das Landesamt für Soziales und Jugend, Rheinland-Pfalz.
- 01.06.1980 Assistenzarzttätigkeit an der radiologischen Abteilung des Herz-Jesu-Krankenhauses Dernbach;
31.08.1980 (Chefarzt: Dr. E. Hommer).
- 01.09.1980 Einberufung zur Bundeswehr
- 12.12.1980 Ernennung zum Stabsarzt durch den Bundesminister der Verteidigung.

